

Rec'd PCT/PTO 14 APR 2005
ET/KR 0 37 0 2 1 7 1 #2

REC'D 28 OCT 2003
WIPO PCT

RO/KR 17.10.2003



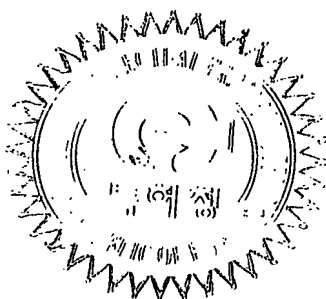
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원번호 : 10-2002-0063696
Application Number

출원년월일 : 2002년 10월 18일
Date of Application OCT 18, 2002

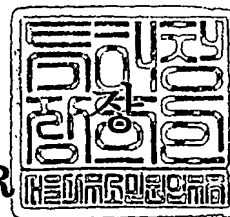
출원인 : 한미약품 주식회사
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.



2003 년 10 월 14 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

출력 일자: 2003/10/15

	【서지사항】
【서류명】	출원인정보변경 (경정)신고서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	20030328
【출원인】	
【명칭】	한미약품 주식회사
【출원인코드】	119980044112
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	919990003665
【포괄위임등록번호】	19990563278
【변경(경정)사항】	
【변경(경정)항목】	한글 성명(명칭)
【변경(경정)전】	한미약품공업 주식회사
【변경(경정)후】	한미약품 주식회사
【변경(경정)사항】	
【변경(경정)항목】	영문 성명(명칭)
【변경(경정)전】	HAN MI PHARM. IND. CO., LTD.
【변경(경정)후】	HANMI PHARM. IND. CO., LTD.
【취지】	특허법시행규칙 제9조·실용신안법시행규칙 제12조· 의장법시행규칙 제28조 및 상표법시행규칙 제23조의 규정에 의하여 위와 같이 신고합니다.

출력 일자: 2003/10/15

【서지사항】

【서류명】 출원인정보변경 (경정)신고서
【수신처】 특허청장
【제출일자】 20030328

【출원인】

【명칭】 한미약품 주식회사

【출원인코드】 119980044112

【대리인】

【성명】 이현실

【대리인코드】 919990003665

【포괄위임등록번호】 19990563278

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】 한글 성명(명칭)

【변경(경정)전】 한미약품공업 주식회사

【변경(경정)후】 한미약품 주식회사

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】 영문 성명(명칭)

【변경(경정)전】 HAN MI PHARM. IND. CO., LTD.

【변경(경정)후】 HANMI PHARM. IND. CO., LTD.

【취지】

특허법시행규칙 제9조·실용신안법시행규칙 제12조·
의장법시행규칙 제28조 및 상표법시행규칙 제23조의
규정에 의하여 위와 같이 신고합니다.



919990003665



10111010000000000000

방 식 심 사 란	담	당	심	사	관

【서류명】 특허출원서

【권리구분】 특허

【수신처】 특허청장

【제출일자】 2002.10.18

【발명의 국문명칭】 리스페리돈의 개선된 제조방법

【발명의 영문명칭】 IMPROVED METHOD FOR THE PREPARATION OF RISPERIDONE

【출원인】

【명칭】 한미약품공업 주식회사

【출원인코드】 1-1998-004411-2

【대리인】

【성명】 이현실

【대리인코드】 9-1999-000366-5

【포괄위임등록번호】 1999-056327-8

【대리인】

【성명】 장성구

【대리인코드】 9-1998-000514-8

【포괄위임등록번호】 1999-023919-6

【발명자】

【성명의 국문표기】 김남두

【성명의 영문표기】 KIM,Nam Du

【주민등록번호】 690725-1345515

【우편번호】 447-290

【주소】 경기도 오산시 수청동 519번지 3층

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이재현

【성명의 영문표기】 LEE, Jae Heon

【주민등록번호】 660614-1031411

【우편번호】 449-846

【주소】 경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 1028 상록아파트 611-1201

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이문섭

【성명의 영문표기】 LEE, Moon Sub

【주민등록번호】 741007-1449514

【우편번호】 306-200

【주소】 대전광역시 대덕구 덕암동 72-9

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 장영길

【성명의 영문표기】 CHANG, Young Kil

【주민등록번호】 591026-1037413

【우편번호】 138-180

【주소】 서울특별시 송파구 삼전동 34-4

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이관순

【성명의 영문표기】 LEE, Gwan Sun

【주민등록번호】 600110-1471553

【우편번호】 138-739

【주소】 서울특별시 송파구 오금동 우창아파트 3-404

【국적】 KR

【심사청구】 청구

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다.

대리인

이현실 (인)

대리인

장성구 (인)

【수수료】

【기본출원료】	19	면	29,000	원
---------	----	---	--------	---

【가산출원료】	0	면	0	원
---------	---	---	---	---

【우선권주장료】	0	건	0	원
----------	---	---	---	---

【심사청구료】	6	항	301,000	원
---------	---	---	---------	---

【합계】			330,000	원
------	--	--	---------	---

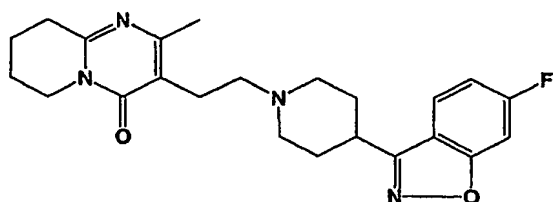
【첨부서류】 1. 요약서· 명세서(도면)_1통

【요약서】

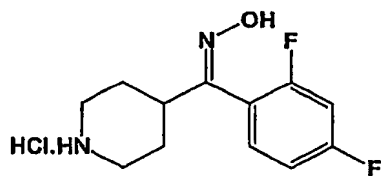
【요약】

본 발명은 정신분열증 치료제로서의 약제학적 용도를 갖는 하기 화학식 1의 리스페리돈의 개선된 제조방법에 관한 것으로, 20 내지 40%의 알칼리 수용액 중에서 화학식 2의 화합물과 화학식 10의 화합물을 가열반응시키는 것을 그 특징으로 하며, 본 발명의 방법에 의하면 기존의 방법에 비해 목적하는 화학식 1의 리스페리돈을 용이하게 고수율로 제조할 수 있다.

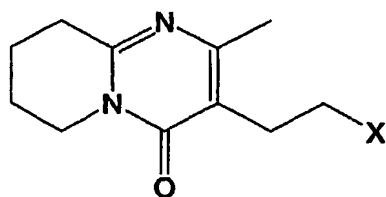
【화학식 1】



【화학식 2】



【화학식 10】



상기 식에서,

X는 할로젠 원자이다.

【대표도】

도 1

【명세서】

【발명의 명칭】

리스페리돈의 개선된 제조방법{IMPROVED METHOD FOR THE PREPARATION OF RISPERIDONE}

【도면의 간단한 설명】

<1> 도 1은 참조예에서 얻어진, 수산화칼륨 수용액의 농도(%)에 따른 리스페리돈의 수율(%)의 변화 그래프를 나타낸다.

【발명의 상세한 설명】

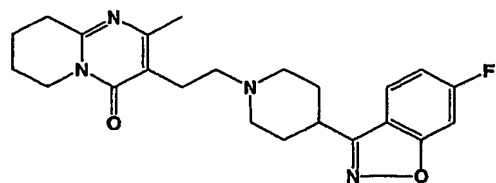
【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<2> 본 발명은 정신분열증 치료제로서 유용한 리스페리돈을 기존의 방법에 비하여 보다 간단하게 고수율로 제조하는 개선된 방법에 관한 것이다.

<3> 리스페리돈은 벤즈이소옥사졸과 피리미딘이 혼합된 구조를 갖는 화학식 1의 화합물(3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라하이드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온)로서, 정신분열증에 대하여 탁월한 치료효능을 나타내는 약제이다:

<4> 화학식 1

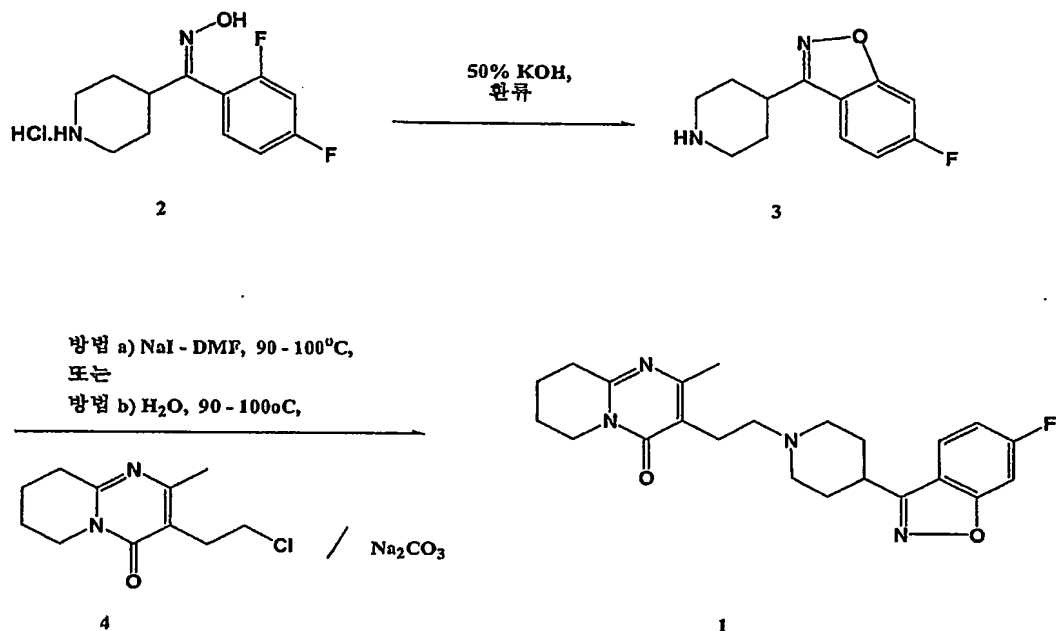


<5>

<6> 기존의 정신분열증 치료제는 대부분 도파민(dopamine) D_2 길항제로서, 환각, 망상, 사고장애, 적개심, 의심 등과 같은 양성 증상의 치료에는 유효하나, 둔마된 정동(emotional blunting), 대화감퇴(alogia), 사회적 위축(social withdrawal) 등과 같은 음성적 증상에는 효과가 없다. 그러나, 리스페리돈은 도파민 D_2 수용체뿐만 아니라 음성 증상의 원인이 되는 세로토닌(serotonin) $5-HT_2$ 수용체를 동시에 차단함으로써 음성 증상에 대한 효과도 매우 우수하다는 특징을 갖고 있다. 또한, 기존의 항정신병 약물을 복용한 환자의 15 내지 20%는 설사없이 입술을 오물거리거나 혀를 전후좌우로 움직이는 '지연성 운동장애'라는 치명적인 부작용을 앓는데 반해, 리스페리돈은 그러한 부작용을 유발시킬 가능성이 적으며, 특히 세로토닌과 도파민에 대한 균형있는 길항작용은 추체의외로계 부작용의 위험성을 감소시키는 것으로 알려져 있다.

<7> 리스페리돈을 제조하는 방법에 대한 공지된 문헌을 살펴보면, 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 2의 옥심 화합물을 폐환시켜 화학식 3의 벤즈이소옥사졸 화합물을 제조한 다음, 이를 화학식 4의 피리미딘 화합물과 결합반응시킴으로써 화학식 1의 리스페리돈을 합성한다.

<8> 【반응식 1】



<9> 상기 반응식 1에서, 화학식 3의 화합물과 화학식 4의 화합물을 결합시키는 반응을 두 가지 방법으로 진행할 수 있는데, 미국 특허 제4,804,663호는 방법 a)의 합성경로로서 요오드화나트륨 촉매 존재하에 N,N-디메틸포름아마이드를 용매로 하여 결합반응을 수행하는 방법을 개시하고 있다. 이 방법을 통한 결합반응의 수율은 46%로 매우 낮는데, 이는 상당량의 화학식 3의 화합물이 결합반응 중에 자체 중합반응과 같은 부반응을 수행하기 때문인 것으로 알려져 있다. 따라서, 화학식 2의 옥심 화합물로부터 화학식 1의 리스페리돈을 제조하는 전체 수율 또한 35% 정도에 불과하다는 문제점이 있다.

<10> 또한, 국제 특허공개공보 제WO 01/85731호에는, 상기한 방법 a)에 따른 부반응의 문제점을 개선하기 위해 물을 용매로서 사용하는 방법 b)가 개시되어 있다.

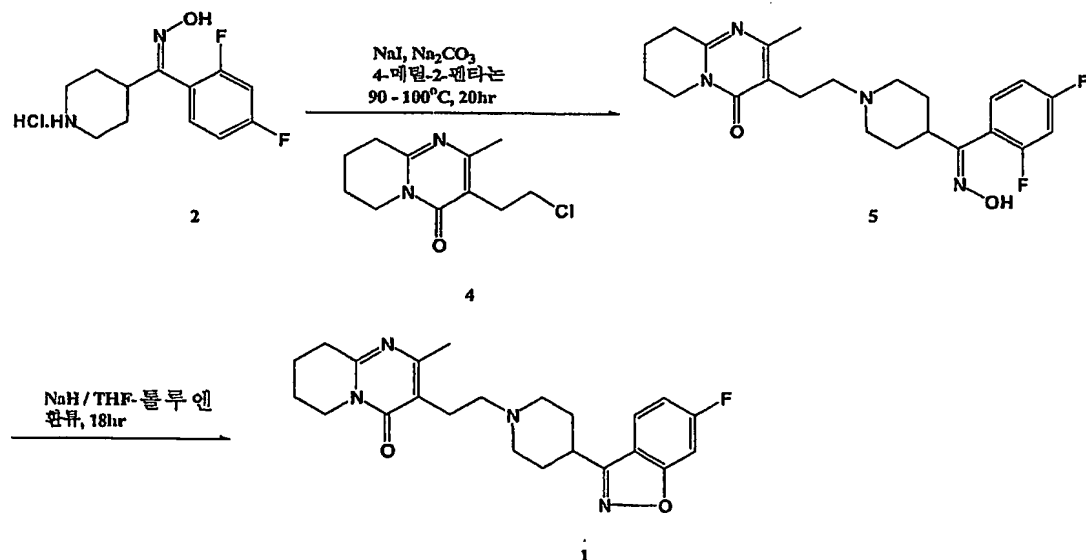
이 방법을 통해서 결합반응의 수율은 크게 증가시킬 수 있으나, 화학식 2의 옥심 화합물을 출발물질로 하여 화학식 1의 리스페리돈을 합성하는 두 단계의 수율(전체 수율)은 여전히 55% 정도에 불과하다.

11>

한편, 대한민국 특허 제96-9435호는, 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 화학식 2의 옥심 화합물을 우선 화학식 4의 화합물과 결합반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조한 다음, 테트라하이드로퓨란-톨루엔의 혼합 용매 중에서 강염기인 수소화나트륨을 사용하여 화학식 5의 화합물을 폐환시킴으로써 화학식 1의 리스페리돈을 합성하는 방법을 개시하고 있다.

12>

【반응식 2】



13>

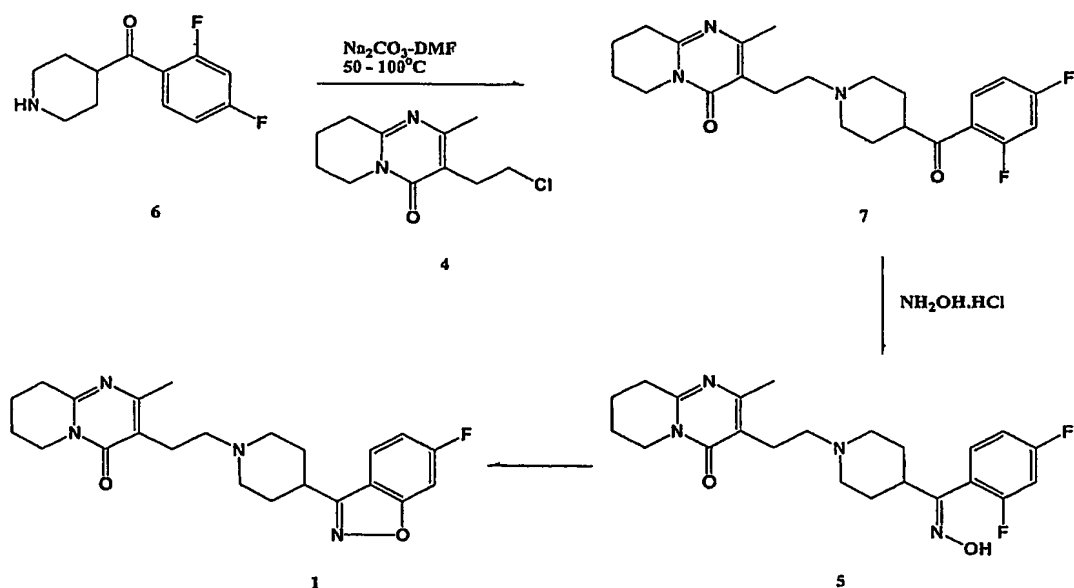
이 방법 또한 단계적인 결합반응(수율 77%)과 폐환반응(수율 58%)으로 이루어져 전체 수율이 45%에 불과하며, 염기로서 폭발성이 있는 수소화나트륨을 사용한다는 문제점을 갖는다.

14>

스페인 특허 제2,050,069호에 따르면, 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이, 화학식 6의 벤조일피페리딘 화합물을 화학식 4의 피리미딘 화합물과 결합반응시켜 화학식 7의 케톤 화합물을 제조하고, 히드록실아민을 사용하여 화학식 7의 화합물을 옥심화하여 화학식 5의 화합물을 제조한 다음, 이를 폐환시킴으로써 화학식 1의 리스페리돈을 제조한다.

15>

【반응식 3】



16>

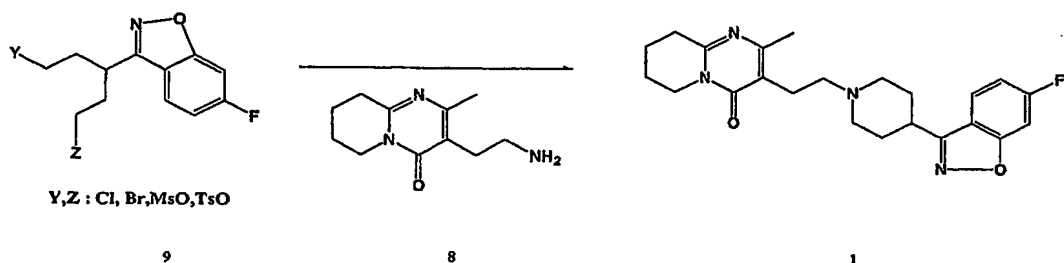
이 방법은, 결합반응시 사용하는 무기 염기의 유기용매에 대한 낮은 용해도에 기인하여 생성되는 산을 중화하는 속도가 느려, 생성된 화학식 7의 케톤 화합물이 고온의 반응온도에서 일부 분해되어 결합반응의 수율이 63%로 낮으며, 유기용매를 사용하므로 결합반응 후 물을 가하고 염화메틸렌과 같은 유기용매로 추출한 다음 건조, 여과시켜 용매를 제거해야 하는 등 복잡하고 비경제적이다.

17>

스페인 특허 제2,074,966호는, 하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 화학식 9

의 옥사졸 화합물을 화학식 8의 아미노피리미딘 화합물과 반응시켜 화학식 1의 리스페리돈을 제조하는 방법을 개시하고 있다.

18> 【반응식 4】



19> 그러나, 이 방법은 반응원료로 사용하는 화학식 8 및 9의 화합물을 여러 단계를 통해 복잡하게 제조하여야 하는 단점을 갖는다.

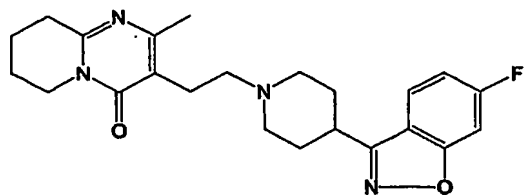
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

20> 따라서, 본 발명의 목적은 리스페리돈을 기존의 방법에 비하여 보다 간단하게 고수율로 제조하는 개선된 방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성】

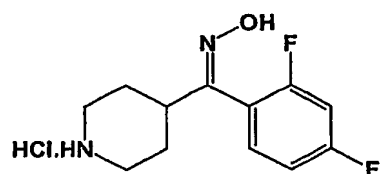
21> 상기 목적에 따라 본 발명에서는, 20 내지 40%의 알칼리 수용액 중에서 하기 화학식 2의 옥심 화합물을 하기 화학식 10의 할로에틸피리미딘 화합물과 가열반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 리스페리돈의 제조방법을 제공한다:

22> 화학식 1



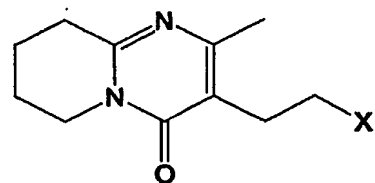
23>

24> 화학식 2



25>

26> 화학식 10



27>

28> 상기 식에서,

29> X는 할로젠 원자이다.

30> 이하 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

31> 본 발명에 따른 방법은 적절히 선택된 반응원료를 특정 농도(20 내지 40%)의 알칼리 수용액 중에서 반응시킴으로써 단일 단계를 통해 목적하는 결합반응과 폐환 반응을 동시에 수행하는 것을 기술구성상 특징으로 한다.

32> 본 발명의 방법에 사용되는 화학식 2의 화합물(2,4-디플루오로페닐(4-피페리디닐)메탄은 옥심 하이드로클로라이드) 및 화학식 10의 화합물(3-(2-할로에틸)-

6,7,8,9-테트라하이드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온)은 미국 특허 제4,485,107호 및 제4,804,663호에 기재된 방법에 따라 용이하게 제조하거나, 시판되는 것을 구입하여 사용할 수 있다.

:33> 화학식 10의 할로메틸피리미딘 화합물은 화학식 2의 옥심 화합물을 기준으로 1.0 내지 2.0 당량, 바람직하게는 1.1 내지 1.3 당량의 양으로 사용할 수 있다.

:34> 또한, 본 발명에 사용되는 알칼리 수용액의 농도는 20 내지 40%, 바람직하게는 30% 내외인데, 농도가 20%보다 낮은 경우에는 부산물이 다량 생성되어 수율이 낮은 수준에 머무르다가 20 내지 40% 범위에서는 높은 수율을 유지하고 40%를 초과하면서 수율이 점차 떨어진다. 알칼리의 구체적인 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 및 이들의 혼합물을 들 수 있고, 그 중 수산화칼륨이 바람직하다. 상기 알칼리 수용액은 화학식 2의 옥심 화합물 1.0g 당 5 내지 15ml, 바람직하게는 7 내지 11ml의 양으로 사용할 수 있다.

:35> 상기 반응은 100 내지 140℃, 바람직하게는 110 내지 130℃에서 1 내지 6시간, 바람직하게는 1.5 내지 3시간 동안 수행될 수 있다.

:36> 이와 같은 본 발명의 방법에 따르면, 다단계 반응을 거치던 기존의 방법에 비해 한 단계만으로도 결합반응과 폐환반응을 동시에 진행하여 목적하는 리스페리돈을 80% 이상의 수율로 용이하게 제조할 수 있으며, 단순 재결정을 통해 부산물을 쉽게 제거할 수 있어 99.5% 이상의 고순도의 리스페리돈을 수득할 수 있다.

:37> 이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명하고자 하나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며 본 발명의 범위가 이들

실시예에 한정되는 것은 아니다.

38> 제조예 1 : 2,4-디플루오로페닐(4-피페리디닐)메탄온 옥심 하이드로클로라이드(화학식 2의 화합물)의 제조

39> A) 1-아세틸-4-(2,4-디플루오로벤조일)피페리딘의 제조

40> 1,3-디플루오로벤젠 67g 및 염화알루미늄 133g을 디클로로메탄 150ml에 가하고 냉각시킨 다음, 여기에 디클로로메탄 50ml 중에 1-아세틸-4-피페리딘 카르보닐 클로라이드 98g을 용해시킨 용액을 서서히 적가한 후, 실온으로 승온하여 3시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 얼음과 염산의 혼합물에 붓고, 생성물을 디클로로메탄 200ml로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 다음 여과하고 여액의 용매를 증발시켜 목적 화합물 55.9g(수율: 41%)을 수득하였다.

41> B) 2,4-디플루오로페닐(4-피페리디닐)메탄온 하이드로클로라이드의 제조

42> 상기 단계 A)에서 제조된 1-아세틸-4-(2,4-디플루오로벤조일)피페리딘 56g을 6N 염산 190ml에 가하고 5시간 동안 교반환류하였다. 반응혼합물을 감압하에서 증류하고, 생성된 잔사에 2-프로판올 200ml를 가하고 교반하였다. 석출된 고체를 여과분리한 다음 건조하여 목적 화합물 46.6g(수율: 85%)을 수득하였다.

43> C) 2,4-디플루오로페닐(4-피페리디닐)메탄온 옥심 하이드로클로라이드의 제조

44> 상기 단계 B)에서 제조된 2,4-디플루오로페닐(4-피페리디닐)메탄온 하이드로클로라이드 30g 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 30g을 에탄올 50ml에 가하고 실온에서 교반하면서 N,N-디메틸에탄올아민 29.5ml를 적가한 후, 3시간 동안 가

열환류하였다. 반응혼합물을 냉각시킨 다음 침전된 고체를 여과 분리하고 건조시켜 백색 결정상의 목적 화합물 26.4g(수율: 96%)을 수득하였다.

45> 제조예 2 : 3-(2-클로로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(화학식 10의 화합물)의 제조

46> A) 3-(2-클로로에틸)-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조

47> 2-아미노피리딘 40g 및 3-아세틸-4,5-디히드로-2(3H)-퓨라논 75ml를 톨루엔 1.0L에 첨가하고 실온에서 옥시염화인 200ml를 1시간에 걸쳐 적가한 후, 서서히 승온하여 5시간 동안 환류가열하였다. 반응혼합물의 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 분쇄된 얼음과 암모니아수의 혼합물에 붓고, 석출된 결정을 디클로로메탄 1.0L로 추출한 후 건조 및 여과하였다. 감압하에서 디클로로메탄을 제거하고, 잔사에 이소프로판올 500ml를 가한 후, 석출된 결정을 여과, 세척 및 건조하여 미백색 결정상의 목적 화합물 48.1g(수율: 52%)을 수득하였다.

48> B) 3-(2-클로로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조

49> 상기 단계 A)에서 제조된 3-(2-클로로에틸)-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 28g을 6N 염산 수용액 90ml에 용해시킨 다음, 10%-팔라듐 2.8g을 가하고 실온에서 35psi의 수소압력으로 8시간 동안 수소화반응을 수행하였다. 반응액을 셀라이트 여과하고 여액을 감압하에서 증류한 다음 잔사에 이소프로판올 200ml를 가한 후, 석출된 고체를 여과하고 건조하여 백색 결정상의 목적 화합물 25.1g(수율: 90%)을 수득하였다.

50> 실시예 1 : 본 발명에 따른 리스페리돈(화학식 1의 화합물)의 제조

51> 상기 제조예 1 및 2에서 각각 제조된 2,4-디플루오로페닐(4-피페리디닐)메탄
온 옥심 하이드로클로라이드 2.77g 및 3-(2-클로로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-
2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 2.26g을 30% 수산화칼륨 수용액 27ml에 가
하고, 120 내지 130℃의 온도에서 90분간 교반하였다. 반응액의 온도를 상온으로
낮추고 여과한 다음, 수득된 고체를 N,N-디메틸포름아마이드 16ml에 첨가하였다.
현탁액을 80℃로 승온시켜 5분간 정치한 다음 상온으로 서서히 자연 냉각시켰다.
석출된 결정을 여과하고 물 5ml로 세척한 후 건조하여 백색 결정상의 목적 화합물
3.39g(수율: 82%)을 수득하였다.

52> 용점 : 167~169℃

53> 순도 : 99.7% (HPLC)

54> ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.65-7.61(m, 1H), 7.18-7.14(m, 1H), 7.00-6.94(m, 1H),
3.87-3.83(m, 2H), 3.12-3.07(m, 2H), 2.97-3.02(m, 1H), 2.81-2.76(m, 2H), 2.71-
2.66(m, 2H), 2.48-2.43(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.34-2.19(m, 2H), 2.05-2.01(m, 4H),
1.87-1.79(m, 4H).

55> 실시예 2 : 본 발명에 따른 리스페리돈의 제조

56> 상기 제조예 1 및 2에서 각각 제조된 2,4-디플루오로페닐(4-피페리디닐)메탄
온 옥심 하이드로클로라이드 2.77g 및 3-(2-클로로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-
2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 2.26g을 40% 수산화칼륨 수용액 27ml에 가

하고, 120 내지 130℃의 온도에서 90분간 교반하였다. 반응액의 온도를 상온으로 낮추고 여과한 다음, 수득된 고체를 N,N-디메틸포름아마이드 16ml에 첨가하였다. 현탁액을 80℃로 승온시켜 5분간 정치한 다음 상온으로 서서히 자연 냉각시켰다. 석출된 결정을 여과하고 물 5ml로 세척한 후 건조하여 백색 결정상의 목적 화합물 3.27g(수율: 80%)을 수득하였다.

57> 용점 및 $^1\text{H-NMR}$ 데이터는 상기 실시예 1과 동일하였다.

58> 순도 : 99.5% (HPLC).

59> 비교예 : 국제 특허공개공보 제WO 01/85731호에 따른 리스페리돈의 제조

60> A) 4-(6-플루오로-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-피페리딘(화학식 3의 화합물)의 제조

61> 상기 제조예 1에서 제조된 2,4-디플루오로페닐(4-피페리디닐)메탄은 옥심 하이드로클로라이드 5.52g을 50% 수산화칼륨 수용액 25ml에 가하고 4시간 동안 환류시켰다. 이어, 반응액의 온도를 상온으로 낮추고 톨루엔 25ml로 두 번 추출한 후, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과하였다. 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하고, 생성된 고체에 석유에테르 20ml를 가하고 재결정하여 백색 결정상의 목적 화합물 3.29g(수율: 75%(문헌상 수율 76%))을 수득하였다.

62> $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 7.67-7.71(m, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 6.97-7.09(m, 1H), 3.16-3.27(m, 3H), 1.92-2.08(m, 4H).

63> B) 리스페리돈의 제조

<64>

상기 단계 A)에서 제조된 4-(6-플루오로-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-피페리딘 2.27g 및 상기 제조예 2에서 제조된 3-(2-클로로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 2.26g을 Na_2CO_3 2.25g이 물 12ml에 용해된 용액에 가하고, 85 내지 90℃의 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응온도를 상온으로 낮추고 여과한 다음, 수득된 고체를 N,N-디메틸포름아마이드 16ml에 첨가하였다. 현탁액을 80℃로 승온시켜 5분간 정치한 다음 상온으로 서서히 자연 냉각시켰다. 석출된 결정을 여과하고 물 5ml로 세척한 후 건조하여 백색 결정상의 목적 화합물 3.02g(수율: 73%(문헌상 수율 72%))을 수득하였다.

<65>

용점 및 $^1\text{H-NMR}$ 데이터는 상기 실시예 1과 동일하였다.

<66>

참조예 : 수산화칼륨 수용액 농도에 따른 수율의 변화

<67>

수산화칼륨 수용액의 농도를 10, 15, 20, 30, 40, 50 및 60%로 변화시키면서 상기 실시예 1과 동일한 방법을 수행하여 백색 결정상의 리스페리돈을 하기 표 1 및 도 1에 나타낸 바와 같은 다양한 수율로 수득하였다(HPLC상 수율).

<68>

【표 1】

KOH 수용액의 농도(%)	10	15	20	30	40	50	60
리스페리돈의 수율(%)	40	67	86	91	85	72	60

<69>

상기 표 1 및 도 1로부터 알 수 있듯이, 사용하는 수산화칼륨 수용액의 농도에 따라 리스페리돈의 수율이 급격히 달라지며, 본 발명에 따른 20 내지 40% 농도 범위에서는 80% 이상의 매우 우수한 수율을 보여주었다. 특히, 수산화칼륨 수용액

의 농도가 10%로 낮은 경우에는 결합반응까지만 진행된 화합물(화학식 5에 해당)이 부산물로서 25% 가량 생성되며, 농도가 40% 이상이 되면 수율이 점차 떨어져서 포화상태인 60%에서는 큰 폭으로 떨어져 60%의 수율에 머무른다.

70> 참고로, 본 발명의 방법에 따른 효과의 우수성을 확인하기 위하여, 본 발명에 따른 리스페리돈의 수율과 기존 특허에 기재된 수율을 비교하여 하기 표 2에 나타내었다.

71> 【표 2】

구 분	수 율 (%)		
	결합반응	폐환반응	전체 반응
미국 특허 제4,804,663호	46	76	35
국제 특허공개공보 제WO 01/85731호	72	76	55
대한민국 특허 제96-9435호	77	58	45
스페인 특허 제2,050,069호	63	85	54
본 발명	한 단계로 진행		80% 이상

【발명의 효과】

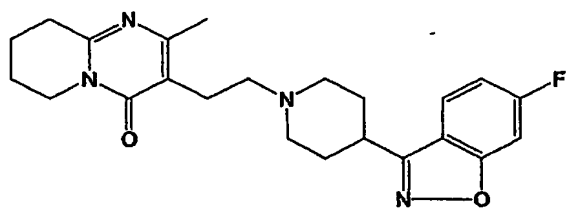
72> 상기한 바와 같이, 본 발명의 방법에 따르면, 다단계 반응을 거치던 기존의 방법에 비해 한 단계만으로도 결합반응과 폐환반응을 동시에 진행하여 목적하는 리스페리돈을 80% 이상의 수율로 용이하게 제조할 수 있으며, 단순 재결정을 통해 부산물을 쉽게 제거할 수 있어 99.5% 이상의 고순도의 리스페리돈을 수득할 수 있다.

【특허청구범위】

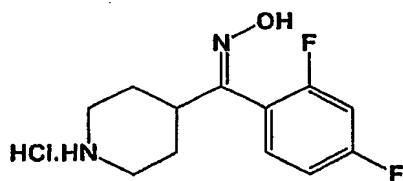
【청구항 1】

20 내지 40%의 알칼리 수용액 중에서 하기 화학식 2의 옥심 화합물을 하기 화학식 10의 할로에틸피리미딘 화합물과 가열반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 리스페리돈의 제조방법:

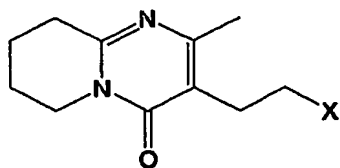
화학식 1



화학식 2



화학식 10



상기 식에서,

X는 할로젠 원자이다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

알칼리가 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 및 이들의 혼합물로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

【청구항 3】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

알칼리가 수산화칼륨인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

알칼리 수용액을 화학식 2의 화합물 1.0g 당 5 내지 15ml의 양으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서,

화학식 10의 화합물을 화학식 2의 화합물을 기준으로 1.0 내지 2.0 당량의 양으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

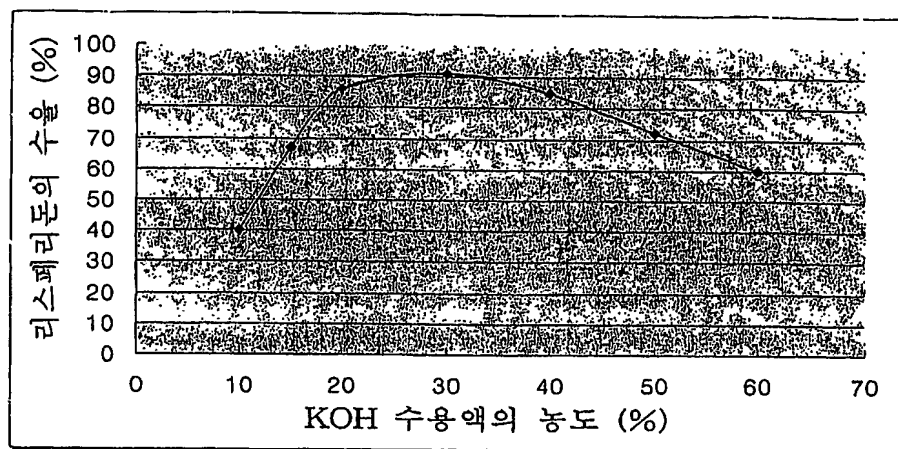
【청구항 6】

제 1 항에 있어서,

가열반응을 100 내지 140℃의 온도에서 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.

【도면】

【도 1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.